

©Borgis

*Jan Styczyński¹, Krzysztof Czyżewski¹, Jowita Frączkiewicz², Małgorzata Salamonowicz², Olga Zając-Spychała³, Agnieszka Zaucha-Prażmo⁴, Jolanta Goździk⁵, Magdalena Dziedzic¹, Krzysztof Kałwak², Ewa Górczyńska², Robert Dębski¹, Anna Krenska¹, Alicja Chybicka², Jacek Wachowiak³, Jerzy R. Kowalczyk⁴, Mariusz Wysocki¹

Efektywność strategii diagnostyczno-terapeutycznej przeciwko zakażeniom wirusem Epsteina-Barr w pediatrycznych ośrodkach przeszczepiania komórek krwiotwórczych w latach 2012-2015

Effectiveness of strategy of management of infections with Epstein-Barr virus in pediatric hematopoietic stem cell transplant centers in 2012-2015

¹Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika – Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Mariusz Wysocki

²Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Alicja Chybicka

³Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jacek Wachowiak

⁴Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jerzy R. Kowalczyk

⁵Ośrodek Transplantacji, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie, Katedra Immunologii i Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum

Kierownik Ośrodka: dr hab. med. Jolanta Goździk

Słowa kluczowe

wirus Epsteina-Barr, EBV, przeszczepianie komórek krwiotwórczych, strategia, diagnostyka, terapia

Keywords

Epstein-Barr virus, EBV, stem cell transplantation, strategy, diagnostics, therapy

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Jan Styczyński
Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
– Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
ul. Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz
tel. +48 (52) 585-48-60
jstyczynski@cm.umk.pl

Streszczenie

Wstęp. Prawie 90% osób dorosłych jest bezobjawowym nosicielem wirusa Epsteina-Barr (EBV). U pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) EBV może jednak powodować rozwój poważnego powikłania, jakim jest poprzyszczepowy zespół limfoproliferacyjny (ang. *post-transplant lymphoproliferative disorder* – PTLD).

Cel pracy. Celem pracy jest ocena funkcjonowania i skuteczności strategii diagnostyczno-terapeutycznej zakażeń EBV w polskich pediatrycznych ośrodkach przeszczepiania komórek krwiotwórczych w latach 2012-2015.

Materiał i metody. Analizą objęto łącznie 650 HSCT, w tym 499 przeszczepień allogenicznych. Pacjentów podzielono na dwie grupy według daty wykonania przeszczepienia: grupa 2012-2013 (308 HSCT, w tym 232 allo-HSCT) oraz grupa 2014-2015 (342 HSCT, w tym 267 allo-HSCT). Analizie poddano pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja EBV wymagająca terapii wyprzedzającej. Jednocześnie przeprowadzono ankietę we wszystkich krajowych pediatrycznych ośrodkach przeszczepowych dotyczącą strategii diagnostyczno-terapeutycznej zakażeń EBV.

Wyniki. Reaktywacje EBV wystąpiły jedynie u pacjentów po allo-HSCT. W latach 2014-2015 częstość reaktywacji EBV wyniosła 24,3% (65/267) i była istotnie wyższa niż w latach 2012-2013, tj. 15,5% (36/232) ($p = 0,014$; OR = 1,8; 95%CI = 1,1-2,8). W latach 2012-2013 u 4/36 (11,1%) pacjentów z reaktywacją EBV doszło do zgonu w konsekwencji rozwoju PTLD. Natomiast w latach 2014-2015 u żadnego pacjenta (0/65) nie doszło do zgonu z powodu EBV-zależnego PTLD ($p = 0,006$; OR = 3,0; 95%CI = 2,3-4,0).

Wnioski. Strategia diagnostyczno-terapeutyczna zakażeń EBV oparta o rekomendacje ECIL, stosowana w polskich pediatrycznych ośrodkach przeszczepiania komórek krwiotwórczych w latach 2012-2015 charakteryzuje się wysoką skutecznością terapeutyczną i może być rekomendowana do dalszej praktyki klinicznej.

S u m m a r y

Introduction. Almost 90% of adult population is regarded to be asymptomatic carrier of Epstein-Barr Virus (EBV). However, in patients after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), EBV can cause post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD), which is a life-threatening complication.

Aim. The aim of the study was the analysis of efficacy of strategy of management of infections with EBV in Polish pediatric stem cell transplant centers in 2012-2015.

Material and methods. A total number of 650 transplants, including 499 allogeneic HSCT, were included into the study. Patients were divided in two groups, according to date of transplant: group 2012-2013 (308 HSCT, including 232 allo-HSCT) and group 2014-2015 (342 HSCT, including 267 allo-HSCT). All patients who were diagnosed for EBV reactivation were followed-up for efficacy of preemptive anti-EBV therapy. The results of survey on existing strategy of management of diagnosis and therapy of EBV infections in transplant centers was also analyzed.

Results. EBV reactivations occurred only in patients after allo-HSCT. In 2014-2015 the rate of EBV reactivations was 24.3% (65/267), thus being significantly higher than in 2012-2013, i.e. 15.5% (36/232) ($p = 0.014$; OR = 1.8; 95%CI = 1.1-2.8). In 2012-2013 in 4/36 (11.1%) patients with EBV reactivation fatal EBV-related PTLD has occurred, while in did not happen in any patient treated between 2014-2015 ($p = 0.006$; OR = 3.0; 95%CI = 2.3-4.0).

Conclusions. Strategy of management of infections with EBV based on ECIL guidelines, used in Polish pediatric stem cell transplant centers in 2012-2015 resulted in high efficacy and might be recommended for further clinical practice.

WSTĘP

Zakażenia są jednym z najczęstszych powikłań u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation* – HSCT). Zakażenia wirusowe występują u 49% pacjentów po przeszczepieniach allogenicznych (allo-HSCT) oraz u 5% pacjentów po przeszczepieniach autologicznych (auto-HSCT) (1). Wirusy, które powodują istotne objawy chorobowe u pacjentów po HSCT, można podzielić na mające charakter latentny lub endemiczny (sporadyczny). Wirusy latentne to głównie herpeswirusy i poliomawirusy, które po dostaniu się do organizmu pacjenta pozostają w nim przez całe życie i uaktywniają się w okresie immunosupresji. Wirusy endemiczne to głównie wirusy powodujące infekcje układu oddechowego (ang. *community-acquired respiratory viruses* – CARV) (2).

Najczęstsze cztery rodzaje wirusów powodujących zakażenia po allo-HSCT to: cytomegalowirus (CMV), wirus Epsteina-Barr (EBV), wirus BK (BKV) i adenowirus (ADV) (1). EBV jest jednym z najpowszechniej występujących wirusów. Ocenia się, że prawie 90% osób dorosłych jest jego bezobjawowym nosicielem. U pacjentów po HSCT może jednak powodować rozwój poważnego powikłania, jakim jest poprzyszczepowy zespół limfoproliferacyjny (ang. *post-transplant lymphoproliferative disorder* – PTLD), zazwyczaj poprzedzony fazą bezobjawowej lub skąpoobjawowej wirerii EBV-DNA. PTLD to heterogenna grupa chorób limfoproliferacyjnych o charakterze nowotworowym, rozwijającym się u pacjentów po przeszczepieniu (komórkowym lub narządowym) w wyniku jatrogennej immunosupresji limfocytów T. Jeszcze niecałe 20 lat temu zespół ten był związany z ponad 86% śmiertelnością (3). Wprowadzenie jednak metody wczesnego monitorowania wirerii metodą PCR oraz leczenia wyprzedzającego z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 (rytuksymab) spowodowało istotny wzrost wyleczalności u pacjentów z PTLD (4). Jednocześnie, rozwój metod przeszczepowych i zwiększenie liczby HSCT od dawców alternatywnych spowodowało

zwiększenie odsetka pacjentów, u których dochodzi do reaktywacji EBV, nawet do 60%, w zależności od czułości testów, przyjętych wartości granicznych oraz systematyczności wykonywanych badań (5-15).

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena funkcjonowania i skuteczności strategii diagnostyczno-terapeutycznej zakażeń EBV w polskich pediatrycznych ośrodkach przeszczepiania komórek krwiotwórczych w latach 2012-2015.

MATERIAŁ I METODY

Analizą objęto łącznie 650 HSCT, w tym 499 przeszczepień allogenicznych. Pacjentów podzielono na dwie grupy według daty wykonania przeszczepienia: grupa 2012-2013 (308 HSCT, w tym 232 allo-HSCT) oraz grupa 2014-2015 (342 HSCT, w tym 267 allo-HSCT).

Analizie poddano pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja EBV wymagająca terapii wyprzedzającej. Jednocześnie przeprowadzono ankietę we wszystkich krajowych pediatrycznych ośrodkach przeszczepowych (Bydgoszcz, Kraków, Lublin, Poznań, Wrocław) dotyczącą strategii diagnostyczno-terapeutycznej zakażeń EBV. Metodyka tej strategii została przedstawiona w tabeli 1 w formie odpowiedzi ośrodków na pytania ankietowe.

Definicje

Pierwotne zakażenie EBV – stwierdzenie obecności serologicznych lub molekularnych markerów wirusa u osobnika dotychczas seronegatywnego.

Reaktywacja EBV, czyli EBV-DNA-emia – stwierdzenie EBV-DNA we krwi.

Prawdopodobna choroba EBV – opiera się na stwierdzeniu obecności EBV-DNA-emii we krwi i obecności powiększonych węzłów chłonnych lub objawów zajęcia innych narządów/tkanek u pacjenta z czynnikami ryzyka, bez innych czynników etiologicznych.

Potwierdzona choroba EBV – objawy zajęcia narządu lub tkanki przez proces chorobowy oraz obecność

Tab. 1. Strategia diagnostyczno-terapeutyczna zakażeń EBV w krajowych ośrodkach dziecięcych w latach 2012-2015

Strategia	Bydgoszcz	Poznań	Lublin	Wrocław	Kraków
Stosowanie terapii wyprzedzającej	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Badanie EBV-DNA metodą PCR	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Materiał do oznaczania wirerii	Krew	Krew	Krew	Krew	Krew
Wartość EBV-DNA („cut-off”) do rozpoczęcia terapii wyprzedzającej	10 ⁴ kopii/ml krwi	10 ³ kopii/ml krwi	10 ⁴ kopii/ml krwi	5 x 10 ³ kopii/ml krwi	Wzrost/lub 10 ⁴ kopii/ml krwi
Rytuksymab jako terapia wyprzedzająca	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Liczba dawek rytuksymabu	1-2 dawki (zależy od DNA)	1-2 dawki (zależy od DNA)	1-4 dawki	1-2 dawki (zależy od DNA)	Zwykle 1-2 dawki
RI w terapii wyprzedzającej	W miarę możliwości	W miarę możliwości	Tak	W miarę możliwości	W miarę możliwości
Inne rodzaje terapii wyprzedzającej	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Czas stosowania terapii wyprzedzającej	Do obniżenia EBV-DNA poniżej „cut-off”	Do obniżenia EBV-DNA poniżej „cut-off”	Do obniżenia EBV-DNA poniżej „cut-off”	Do obniżenia EBV-DNA < 10 ³ kopii/ml krwi	Do negatywizacji EBV-DNA

RI – redukcja immunosupresji (definicja w tekście)

transkryptów EBV lub antygenów wirusa w materiale z biopsji zajętego narządu/tkanki (lub z innego badania inwazyjnego).

Profilaktyka reaktywacji EBV-DNA-emii – to zastosowanie leków u pacjenta seropozytywnego bez objawów zakażenia w celu zapobieżenia wystąpienia EBV-DNA-emii (dotyczy również sytuacji, gdy dawca jest seropozytywny).

Terapia wyprzedzająca choroby EBV – to zastosowanie leków lub limfocytów T EBV-specyficznych u pacjenta bez objawów klinicznych z obecną EBV-DNA-emią.

Terapia choroby EBV – to zastosowanie leków lub innych metod terapeutycznych u pacjenta z chorobą EBV potwierdzoną lub prawdopodobną.

Redukcja immunosupresji (RI) – trwałe obniżenie o $\geq 20\%$ dawki dobowej leków immunosupresyjnych z wyjątkiem niskodawkowej steroidoterapii, tj. $\leq 0,2$ mg/kg u pacjentów < 40 kg cc lub ≤ 10 mg/dobę u pacjentów > 40 kg cc (9).

Analiza statystyczna

Częstość zakażeń porównano testem χ^2 , a w przypadku znamienności statystycznej wyznaczono iloraz szans (ang. *odds ratio* – OR) z 95% przedziałem ufności (95%CI, ang. *confidence interval*). Mediany czasu występowania zakażeń porównano testem Manna-Whitneya. Częstości kumulacyjne występowania zakażeń EBV licząc od dnia przeszczepienia komórek krwiotwórczych wyznaczono metodą Kaplana-Meiera i porównano testem log-rank.

WYNIKI

Reaktywacje EBV

Wystąpiły jedynie u pacjentów po allo-HSCT, a liczbę pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja EBV wymagająca zastosowania terapii wyprzedzającej w poszczególnych latach, przedstawiono w tabeli 2.

Tab. 2. Częstość reaktywacji EBV u dzieci po allo-HSCT

Parametr	2012	2013	2014	2015	Razem
Liczba allo-HSCT	118	114	142	125	499
Liczba pacjentów z reaktywacją EBV	18	18	32	33	101
Częstość reaktywacji	15,3%	15,8%	22,5%	26,4%	20,2%

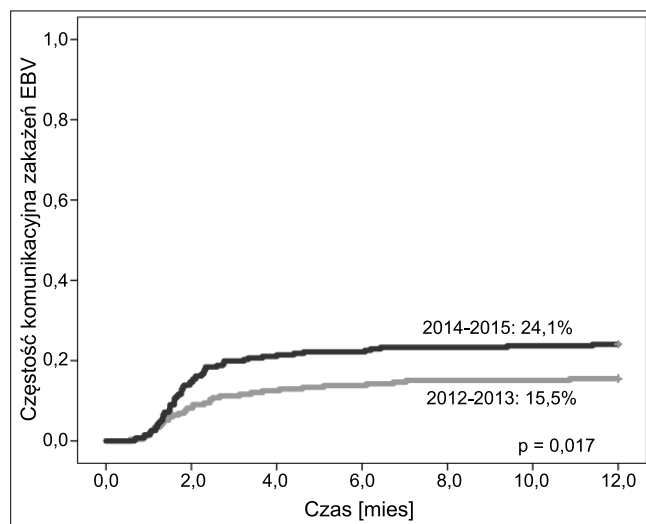
W latach 2012-2013 mediana wieku zakażonych EBV wynosiła 9,2 roku (zakres 0,5-19 lat), mediana czasu od dnia przeszczepienia do dnia rozpoznania zakażenia 2 miesiące (zakres: 0,5-11 miesięcy), a mediana czasu leczenia zakażenia 7 dni (zakres 1-22 dni). W latach 2014-2015 mediana wieku zakażonych EBV wynosiła 10,7 roku (zakres 0,1-19 lat), mediana czasu od dnia przeszczepienia do dnia rozpoznania zakażenia 1,8 miesiąca (zakres: 0,3-11 miesięcy), a mediana czasu leczenia zakażenia 7 dni (zakres 1-21 dni) (różnice ns).

Częstość kumulacyjna reaktywacji EBV

W latach 2014-2015 odsetek pacjentów, u których doszło do reaktywacji EBV, wyniósł 24,3% (65/267) i był istotnie wyższy niż w latach 2012-2013, tj. 15,5% (36/232). Wzrost był znamienny statystycznie $p = 0,014$; OR = 1,8; 95%CI = 1,1-2,8. Natomiast częstość kumulacyjna reaktywacji EBV wyznaczona metodą Kaplana-Meiera w odpowiednich okresach wyniosła 24,1 vs 15,5% ($p = 0,014$) (ryc. 1).

Wyniki leczenia

W latach 2012-2013 u 4/36 (11,1%) pacjentów z reaktywacją EBV doszło do zgonu w konsekwencji rozwoju PTLD. Natomiast w latach 2014-2015 u żadnego pacjenta (0/65) nie doszło do zgonu z powodu EBV-zależnego PTLD ($p = 0,006$; OR = 3,0; 95%CI = 2,3-4,0).



Ryc. 1. Częstość reaktywacji EBV w latach 2012-2013 oraz 2014-2015 wymagających terapii wyprzedzającej

DYSKUSJA

PTLD u pacjentów po HSCT rozwija się niemalże wyłącznie z materiału pochodzącego od dawcy. W najnowszych badaniach stwierdzono, że odsetek seropozytywnych zdrowych dawców będących nosicielami EBV (tj. IgG-seropozytywnych) wynosi 81,8% (16). Jest więc być może niższy niż się powszechnie przyjmuje. Niemniej jednak, ryzyko reaktywacji EBV i rozwoju PTLD u pacjentów po HSCT jest wysokie, zwłaszcza w przypadku pacjentów wysokiego ryzyka rozwoju PTLD, tj. pacjentów po HSCT od dawcy alternatywnego, zwłaszcza w przypadku niezgodności HLA, po T-deplecji *in vivo* lub *ex vivo*, w przypadku niezgodności serologicznej EBV pomiędzy dawcą i biorcą, u pacjentów z GVHD (ang. *graft-versus-host disease*, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi) i po drugim HSCT.

Ponieważ zwiększa się liczba HSCT, w których u pacjenta występują czynniki ryzyka rozwoju PTLD, stwierdza się wysokie odsetki reaktywacji EBV, co powoduje konieczność stosowania strategii diagnostyczno-terapeutycznej opartej na oznaczaniu EBV-DNA-emii oraz wdrażaniu terapii wyprzedzającej i celowanej.

Aktualnie, ze względu na brak uniwersalnej standaryzacji oznaczenia DNA-emii metodą PCR, nie ma możliwości przyjęcia jednoznacznego kryterium obligującego do rozpoczęcia terapii wyprzedzającej. Stosowane i opisywane w literaturze wartości graniczne to 1000 kopii EBV/mL (8, 17, 18), 10 000 kopii EBV/mL (19-22) lub 40 000 kopii EBV/mL (7, 15) oznaczane we krwi lub osoczu, a także 1000 kopii w przeliczeniu na 10^5 PBMC (komórek jednojądrowych krwi

obwodowej) (10, 23-26), które to wartości są wyznacznikiem do decyzji o rozpoczęciu terapii wyprzedzającej. Czynnikiem decydującym o wyborze wartości granicznych musi być jednak lokalna strategia, oparta na korelacji klinicznych i laboratoryjnych danych.

Przeprowadzony skrining w polskich pediatrycznych ośrodkach przeszczepowych pokazał istotne różnice w wyborze wartości granicznej EBV-DNA-emii upoważniającej do rozpoczęcia terapii wyprzedzającej. Należy to jednak traktować jako zjawisko typowe, które występuje we wszystkich ośrodkach przeszczepowych na świecie.

Wystąpienie takiej EBV-DNA-emii u pacjenta po allo-HSCT upoważnia do wdrożenia terapii wyprzedzającej. Obecnie zalecana podstawowa metoda terapii wyprzedzającej to rytuksymab (BII), 1-4 dawki (AII), optymalnie do uzyskania negatywizacji EBV-DNA-emii (AII), przy czym nie można podać wartości wirerii upoważniającej do wdrożenia terapii. Zalecana jest również redukcja immunosupresji (AII) (5). Bardzo dobrą metodą są EBV-specyficzne limfocyty T-cytotoksyczne, jednak ta metoda jest ciągle rzadko stosowana, a w Polsce niedostępna. Natomiast, przeciwwskazane są aktualnie dostępne leki przeciwwirusowe. EBV w formie latentnej nie posiada aktywności syntetazy tymidylanowej, której obecność jest niezbędna do aktywności leków przeciwwirusowych. W efekcie pacjent jest narażony na toksyczność leków przeciwwirusowych.

Stosowana w polskich ośrodkach pediatrycznych strategia diagnostyki i leczenia zakażeń EBV okazała się skuteczna. Zgodnie z oczekiwaniami zwiększyła się częstość reaktywacji EBV (ponieważ zwiększa się liczba HSCT od dawców niespokrewnionych), ale jednocześnie terapia była w pełni skuteczna, gdyż w latach 2014-2015 żaden pacjent nie zmarł z powodu PTLD.

WNIOSKI

1. Reaktywacje EBV wystąpiły jedynie u pacjentów po allo-HSCT. W latach 2014-2015 częstość reaktywacji EBV wyniosła 24,3% i była wyższa niż w latach 2012-2013, tj. 15,5% ($p = 0,014$), jednak dzięki stosowanej strategii terapeutycznej u żadnego pacjenta w latach 2014-2015 nie doszło do zgonu z powodu EBV-zależnego PTLD.
2. Strategia diagnostyczno-terapeutyczna zakażeń EBV oparta o rekomendacje ECIL, stosowana w polskich pediatrycznych ośrodkach przeszczepiania komórek krwiotwórczych w latach 2012-2015 charakteryzuje się wysoką skutecznością terapeutyczną i może być rekomendowana do dalszej praktyki klinicznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Styczyński J, Czyżewski K, Wysocki M et al.: Increased risk of infections and infection-related mortality in children undergoing haematopoietic stem cell

transplantation compared to conventional anticancer therapy: A multicentre nationwide study. Clin Microbiol Infect 2016; 22: 179.e171-179.e110.

2. Marr KA: Delayed opportunistic infections in hematopoietic stem cell transplantation patients: A surmountable challenge. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 265-270.
3. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA et al.: Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: A multi-institutional study. *Blood* 1999; 94: 2208-2216.
4. Styczynski J, Gil L, Tridello G et al.: Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr Virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: A study from the Infectious Diseases Working Party of the European group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 794-802.
5. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP et al.: Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica* 2016; 101: 803-811.
6. Ocheni S, Kroeger N, Zabelina T et al.: EBV reactivation and post transplant lymphoproliferative disorders following allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 181-186.
7. Worth A, Conyers R, Cohen J et al.: Pre-emptive rituximab based on viraemia and T cell reconstitution: A highly effective strategy for the prevention of Epstein-Barr Virus-associated lymphoproliferative disease following stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2011; 155: 377-385.
8. Garcia-Cadenas I, Castillo N, Martino R et al.: Impact of Epstein Barr Virus-related complications after high-risk allo-SCT in the era of pre-emptive rituximab. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 579-584.
9. Cesaro S, Pegoraro A, Tridello G et al.: A prospective study on modulation of immunosuppression for Epstein-Barr Virus reactivation in pediatric patients who underwent unrelated hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 1533-1540.
10. Comoli P, Basso S, Zecca M et al.: Preemptive therapy of EBV-related lymphoproliferative disease after pediatric haploidentical stem cell transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7: 1648-1655.
11. Kanakry JA, Kasamon YL, Bolanos-Meade J et al.: Absence of post-transplantation lymphoproliferative disorder after allogeneic blood or marrow transplantation using post-transplantation cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 1514-1517.
12. Sanz J, Arango M, Senent L et al.: EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder after umbilical cord blood transplantation in adults with hematological diseases. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 397-402.
13. Dumas PY, Ruggeri A, Robin M et al.: Incidence and risk factors of EBV reactivation after unrelated cord blood transplantation: A Eurocord and Societe Francaise de Greffe de Moelle-therapie Cellulaire collaborative study. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 253-256.
14. Peric Z, Cahu X, Chevallier P et al.: Features of EBV reactivation after reduced intensity conditioning unrelated umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 251-257.
15. Carpenter B, Haque T, Dimopoulou M et al.: Incidence and dynamics of Epstein-Barr Virus reactivation after alemtuzumab-based conditioning for allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 564-570.
16. Styczynski J, Tridello G, Gil L et al.: Impact of donor Epstein-Barr Virus serostatus on the incidence of graft-versus-host disease in patients with acute leukemia after hematopoietic stem-cell transplantation: A study from the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2212-2220.
17. van der Velden WJ, Mori T, Stevens WB et al.: Reduced PTLT-related mortality in patients experiencing EBV infection following allo-SCT after the introduction of a protocol incorporating pre-emptive rituximab. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 1465-1471.
18. van Esser JW, Niesters HG, van der Holt B et al.: Prevention of Epstein-Barr Virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 4364-4369.
19. Ahmad I, Cau NV, Kwan J et al.: Preemptive management of Epstein-Barr Virus reactivation after hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2009; 87: 1240-1245.
20. Uhlin M, Wikell H, Sundin M et al.: Risk factors for Epstein-Barr Virus-related post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2014; 99: 346-352.
21. Patriarca F, Medeot M, Isola M et al.: Prognostic factors and outcome of Epstein-Barr Virus dnaemia in high-risk recipients of allogeneic stem cell transplantation treated with preemptive rituximab. *Transpl Infect Dis* 2013; 15: 259-267.
22. Omar H, Hagglund H, Gustafsson-Jernberg A et al.: Targeted monitoring of patients at high risk of post-transplant lymphoproliferative disease by quantitative Epstein-Barr Virus polymerase chain reaction. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 393-399.
23. Peric Z, Cahu X, Chevallier P et al.: Features of Epstein-Barr Virus (EBV) reactivation after reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia* 2011; 25: 932-938.
24. Coppoletta S, Tedone E, Galano B et al.: Rituximab treatment for Epstein-Barr Virus DNA-emia after alternative-donor hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 901-907.
25. Faraci M, Caviglia I, Morreale G et al.: Viral-load and B-lymphocyte monitoring of EBV reactivation after allogeneic hemopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 1052-1055.
26. Dominietto A, Tedone E, Soracco M et al.: *In vivo* B-cell depletion with rituximab for alternative donor hemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 101-106.

otrzymano/received: 06.07.2016
zaakceptowano/accepted: 27.07.2016